

No.	著者の分類			BR評価実例 (該当に○)	表題	著者	文献名
	産	官	学				
33			○		CMR International Institute for Regulatory Science Workshop on Measuring Benefit and Balancing Risk 19-20 June 2008, Washington, DC. Measuring benefit and balancing risk: Strategies for the benefit-risk assessment of new medicines	Walker S., McAuslane N., Liberti L., Salek S.	Clinical Pharmacology and Therapeutics (2009) 85:3 (241-246). Date of Publication: March 2009
34					Measuring benefit and balancing risk: strategies for the benefit-risk assessment of new medicines in a risk-averse environment.	Walker S., McAuslane N., Liberti L., Salek S.	Clinical pharmacology and therapeutics (2009) 85:3 (241-246). Date of Publication: Mar 2009
35	○				The use of clinical utility assessments in early clinical development	Khan A.A., Perlstein I., Krishna R.	AAPS Journal (2009) 11:1 (33-38). Date of Publication: March 2009

分担研究報告書

リスク最小化活動の効果の評価方法の検討に向けた準備に関する研究

研究分担者 前田 玲 (日本製薬団体連合会)

研究協力者 宮川 功 (日本製薬団体連合会)、浅田和広 (日本製薬工業協会)、
菊地信孝 (米国研究製薬工業協会)、中野敦子 (欧州製薬団体連合会)

研究要旨

本分科会では、2015年度の研究終了時のゴールを「国際的に通用し、かつ実現性のある最善のリスク最小化策評価方法を提言する」と想定し、本年度は国内外の現状把握のため、文献検索等の情報収集、海外の動向のフォローアップ並びに予備的分析を主な活動とした。収集した関連情報は①リスク最小化策に関する国内外のツール、規制当局のリスク最小化策評価ツール (DB含む) 関連文献、②海外動向調査として 1)REMS の有効性に関する FDA 公聴会情報(例：6/7/2012 Issue paper 等) 2)EU GVP Module V(Risk management system)及び XVI (Risk-minimisation measures) フォローアップ であり、適宜要約を作成した(注：2)の公表時期が 12/13/2012 から 1Q2013 へ遅れたため来年度に持ち越し)。これらの情報より、欧米では評価自体は実施されているが方法論については検討中であること、評価結果について公表情報は国内には稀有で海外でも限られていることが判明した。

A. 研究目的

国際的に通用し、かつ実現性のある最善のリスク最小化策の評価方法を検討するための情報収集を行い、今後の活動のための分析を行う。

B. 研究方法

1. リスク最小化活動の効果の評価方法の検討に関する文献検索

予備的に MEDLINE で「risk/management/minimisation/minimization」を key word として検索したところ、プロジェクトマネジメントから医療機関における安全管理まで様々な報告が広範に抽出され、本テーマの関連文献を特定することが困難であった。協力研究者と相談し、関連事項が比較的多く掲載されていると考えられる学術誌として以下の著名

な 3 誌を選び、その 2009 年から 2012 年の 3 年間の目次を目視で検索し適宜文献を選択した。2013 年についても可能な範囲で同様に検索した。

- Pharmacoepidemiology and Drug Safety
- Drug Safety
- Drug Information Journal

2. 国内外の当局活動の状況調査

国内、海外の当局の動向について以下の通り調査し、必要に応じ追加情報等について各社 headquarter に確認した。

1) FDA

- (1)REMS の有効性に関する FDA 公聴会 (6/7/2012 開催) の情報(Issue paper 等)

(2) PDUFA Vにおける本テーマ関連活動の調査

(3) 米国保険福祉省査察長官室によるFDAのREMS評価に対するレビュー結果の検討

2) EMA

(1)EU GVP Module V(Risk management system)のtemplate (11/7/2012)における最小化策評価に関する規定

(2)EU GVP Module XVI

(Risk-minimisation measures) 検討

3) PMDA

下記についてリスク最小化活動の評価の関連事項について調査。

(1)MIHARI Projectの研究報告

(2)RMP ガイダンス(2012/4 発出)の関連事項

(3)炭酸リチウム血中モニタリングに関する適正使用のお願い(2012/9)

3.その他

レセプトデータベースを利用したリスク最小化活動の評価の実例を確認した。

C. 研究結果

1.リスク最小化活動の効果の評価方法の検討に関する文献検索

最小化策に関する国内外の文献リスト及び簡単な要約をまとめた(別添資料参照)。なお、上記2、3に関する報告も含めた。EU GVP Module V/XVIはEMA website http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp 参照のこと。

全24報のうち、総論が8報、製品関連報告が16報であった。詳細な分析には至っていないが、それぞれの報告内容は概ね以下の通りである。

- 総論：承認品目におけるリスク最小化策の評価に関してFDA、EMAが分析並びに問題点を提起。
- 製品：方法論として、医療情報データベースの利用による処方実態調査(患者の適合性率、処方量、検査実施の確認)、患者/医療関係者への認知度・理解度の調査、特定事象のカルテを遡った確認の3種類に大別された。また複数の方法を組み合わせた報告もあった。

海外では多くの大規模データベースが活用可能であるため、リスク最小化策の有効性を検討する上で有力なツールとなりうると思われる。

患者/医療関係者への調査としてアンケート形式の情報収集が主な方法であった。この方法の問題点などについては2-1)で述べる。

特定事象についてカルテまで遡る方法は、データベースで捉えた事象の確認の目的で実施されるものと思われる。

これら文献の中で、Luis Prietoらが提唱しているDual evidence of risk minimisation measures effectiveness (①リスク最小化活動が計画通り実施されていること(process indicator) ②その結果リスクが最小化されていること(final outcome indicator)の2点を確認する方法)は、リスク最小化活動の有効性の測定に関する今後の方向性を示すものとして参考となる。

FDAのREMSではtimetableも提出するため、評価時期を定めることが求められるが、全てのREMSが測定対象かどうかについては不明である。またEUにおいてリスク最小化策の測定対象を定める指針等は把握できていない。今後、測定対象の選定基準に関する情報を調査する予定である。

なお、別添の文献要約については何らかの形で公表する予定である。

2.国内外の当局活動の状況調査

1) FDA

(1)REMS の有効性に関する FDA 公聴会

米国においては 2007 年の REMS 法制化後、REMS の有効な活用について官民学で検討されてきた。その一つのマイルストーンとして、Public Workshop (Federal Register/ Vol.

77, No. 86 / Thursday, May 3, 2012 / Notices

[http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm292337](http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm292337.htm)

.htm) が 2012 年 6 月 7 日に FDA により開催された。本 Workshop の Issue paper によれば、FDA は 2008 年 3 月から 2011 年 12 月までの 3 年 9 カ月で 105 品目 144 の REMS を評価してきたが、サンプルサイズや聞き取り項目等の標準的な評価方法が明確でないことを問題点としてあげ、その解決のための議論が開始された。当日は、リスク最小化策の知識と患者・医療関係者の行動変化を測定するという観点から、エンドポイント、サンプルサイズ、研究デザイン、ベースライン値の取り方等に関する問題点が挙げられたが、結論には至らなかった。

(2) PDUFA V における本テーマ関連活動の調査

上記の Public Workshop は PDUFA V の課題の一つとして継続検討される。PhRMA 作成の PDUFA V Roadmap

http://phrma.org/sites/default/files/182/pdufa-vmilestones_0.pdf

によれば 2013 年 3Q に指針案公表、2014 年 3Q に最終ガイダンス通知予定とされている。引き続き情報収集に努める。

(3) 米国保険福祉省査察長官室による FDA の REMS 評価に対するレビュー結果の検討

2013 年 2 月に公表された標記報告書

[https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-04-11-00](https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-04-11-00510.asp)

510.asp は FDA の上位組織である HHS の査察長官室が FDA の REMS 評価について行った査察結果である。本報告書は最近入手されたため詳細は不明であるが、そのサマリー

には、FDA、スポンサー双方の REMS 評価が万全ではないこと、REMS の効果の信頼できる測定方法が同定されていないことが指摘されている。上記 PDUFA V の動向と合わせ今後の FDA の対応について追跡する。

2) EMA

(1)EU GVP Module V(Risk management system)の template (11/7/2012) における最小化策評価に関する規定

当該 Module の Part V(p,39)に、安全性検討事項のそれぞれに対しリスク最小化策の有効性の評価基準の詳細を記載すること、その指針は Module XVI/CIOMS IX 参照と記載されている。また Module V の template の V.1 に具体的な評価方法と成功の判定基準、V.2 に評価した結果最小化策が失敗した場合の分析と改善計画の記載様式が述べられている。現時点で参照先の Module XVI が公表されていないため詳細は不明だが、template を見限りリスクマネジメントプラン策定時には相当詳しい計画が求められるように読み取れる。

(2)EU GVP Module XVI(Risk minimisation measures) 検討

前述の通り、本 Module の公表は予定より遅れている。EMA によれば公表時期は 1Q2013 とされている。公表後速やかに本研究班にて翻訳にとりかかる。

3)PMDA

下記についてリスク最小化活動の評価の関連事項について調査。

(1)MIHARI Project の研究報告

MIHARI Project は現在構築中の大規模データベースを将来活用するためのパイロット的な位置づけとして複数のデータベースの特性について検討されている。「レセプトデータを用いた処方実態調査及び安全対策措置の効果に関する試行調査報告書」が一つの成果として公表されている

http://www.info.pmda.go.jp/kyoten_iyaku/file/e_rece-report1106_001.pdf。報告書によれば、限界はあるものの、リスク最小化策の評価ツールとしての可能性が示唆されている。

(2)RMP ガイダンス

<http://www.info.pmda.go.jp/iyaku/file/h240411-001.pdf> の関連事項

2012年4月に通知発出された指針では、リスク最小化活動の効果測定の一必要性について指摘されているが、具体的な方法について記載はなく、RMPの様式にも記載欄はなかった。

<RMP ガイダンスより抜粋>

2.3 医薬品リスク管理計画の節目となる予定の時期の設定：…の策定に当たっては、各医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動について、その結果の評価又は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）への報告を行う節目となる予定の時期を、各活動ごとに設定し、医薬品リスク管理計画書に記載する。

4.2：…、追加のリスク最小化活動が実施された場合には、そのリスク最小化活動の効果の評価のために追加の医薬品安全性監視活動の必要性も検討する。

6.3 追加のリスク最小化活動の実施計画：…
○ 当該リスク最小化活動の実施状況及び得られた結果の評価、又は総合機構への報告を行う節目となる予定の時期及びその根拠

具体的な方法については本研究班が提言することになる。

(3)炭酸リチウム血中モニタリングに関する適正使用のお願い(2012/9)

http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/tekisei_pmda_07.pdf

「データ医科・調剤及びDPCレセプトデータを用いてPMDAで調査した」とある通り(株)日本医療データセンター(JMDC)データベースが分析対象であるが、PMDAがこの

ような情報を提供するにあたりDBを利用した初めての案件と思われる。今後の方向性を示唆するという観点から興味深い。

3.その他

リスク最小化活動の評価に相当する実例として、レセプトデータベース提供会社のJMDCが、スタチン投与患者における肝機能検査の実施状況に関する分析結果を配信した

(JMDC Mail Magazine 2012/6/12 No.180)。企業も利用可能という点で一つのツールとしての可能性を示していると考ええる。

D. 考察

リスク最小化活動の評価に関する本格的な検討は医薬品リスク管理計画の概念が定着している欧米においても2012年から開始されたところである。

FDAは、2007年からREMSの効果进行评估してきているがその実態は明らかではなく、公聴会の記録から、患者を含む医療現場への負荷と方法論に対する問題点が指摘され、その解決のためPDUFA Vにおいて方法論の確立が課題として挙げられている。更には、FDAのREMS評価に関するHHSの監査報告書でもその評価方法の確立の必要性が指摘されている。

他方EMAは2012年7月から新たに法制化されたGVPのうちModule V(RMP)、XV(Safety communication)においてリスク最小化活動の有効性の評価とその方法について記述するよう求められている。その具体的な方法論はModule XVI (Risk-minimisation measures)に記述されるはずであるが、公表時期は当初の予定より遅れている。

本邦では2012年4月発出のRMPガイダンスにおいて、リスク最小化活動の評価の必要性は記載されているが、その様式通知に記載欄はない。

欧米における追加のリスク最小化策が付与される基準について現段階で指針等の情報は把握できていないが、その割合は、EUでは29%（2005年11月～2010年1月）¹⁾、米国では41%(2011年度承認品目²⁾のREMS付与状況を筆者が算出)と、過半数以上の製品では通常のリスク最小化策でよいとされている。また、主な追加のリスク最小化策は、患者または医療関係者への教育資材である。医療制度や企業体制が異なるため同列に比較することは憚られるが、追加のリスク最小化策がほぼ100%付与される本邦において、効果を測定すべき最小化活動を選定する場合は測定方法や成功/失敗の判定基準について当局と十分議論し合意を得る等より慎重になるべきであろう。

本年1月、日本薬剤疫学会事務局より同テーマの指針策定を検討予定であるとの連絡を頂いた。同学会事務局と協議の結果、複数の指針が存在することが必ずしもユーザーにメリットにならないとの判断から、指針等の作成は本研究班で行うことが合意された。同学会からは、適宜情報共有を求められているため、来年度中に途中経過を発表する可能性がある。米国においては2007年のREMS法制化後、医療機関や企業への負担が大きすぎるとの議論を受け、REMSを標準化後、2011年には承認対象であるREMSからMedication Guideを独立させその配布方法を定めたガイドダンス³⁾を発出するなどの制度変更を実施し、関係者の負担を軽減させた。少しでも改善することを常に考えるというこのような姿勢は評価されるべきである。

E. 結論

- (1) リスク最小化活動の評価の方法に関する文献を検索したところ、方法論について推奨するような報告は見当たらなかったものの、今後の方法論を示唆する文献は得られた。
- (2) 欧米では2012年から本件についてPDUFAやGVPという規制と連動して本格的に検討が開始され、その活動はより活発なものとなってきた。
- (3) 欧米同様本邦においても、リスク最小化活動の効果の評価の必要性は指摘されているが、具体的な対応状況は欧米が先んじている。
- (4) 欧米と本邦では追加のリスク最小化活動の付与状況が大きく異なるため、効果測定の対象を検討する際に注意を要する。
- (5) 具体的な方法論が記載されると想定され本年1Qに公表予定であるEU GVP Module XVI (Risk-minimisation measures) は公表後速やかに内容検討し、今後の研究に資する。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

(参考資料)

- 1) Zomerdijk IM, Fakhredin A, Tabatabaei S, Trifiro G, Blackburn SCF, Miriam Sturkenboom MCJM and Straus SMJM. Risk Minimization Activities of Centrally Authorized Products in the EU A Descriptive Study. Drug Saf; 2012.35.299-314

2) FY2011 FDA Innovative Drug Approvals
(Nov, 2011)

<http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/reportsmanualsforms/reports/ucm278358.pdf>

(2013年2月26日アクセス)

3) Guidance Medication Guides —
Distribution Requirements and Inclusion
in Risk Evaluation and Mitigation
Strategies (REMS)

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM244570.pdf>

(2013年3月6日
アクセス)

リスク最小化策の評価方法の研究に関する報告リスト

2013年3月11日

「リスク最小化活動の効果の評価方法の検討に向けた準備」に関する研究」班

リスク最小化策の有効性の測定に関する論文

2013年3月11日現在

著者名 Authors	論文名 Title	雑誌名 Journal	備考 Memo
Luis Prieto, et. al. (EMA)	Evaluation of the effectiveness of risk minimization measures	Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012; DOI: 10.1002/pds.3305	評価には、施策の実施状況の確認と、副作用発現・重症化の軽減の測定が必要。"Dual evidence of RMM effectiveness"
Irina Caplanusi, et al (EMA)	Effectiveness of Risk Minimisation Measures: A Review of Centrally Authorised Products in the EU	Pharmacoepidemiology and Drug Safety Volume 21, Issue Supplement s3, pages 219, August 2012	2006 から 2009 EU で中央承認された医薬品について、追加のリスク最小化策の有効性を EMA がレビュー
FDA	<u>Risk evaluation and mitigation strategy assessments: Social science methodologies to assess goals related to knowledge</u>	June 7, 2012 Docket No. FDA-2012-N-0408 Issue Paper	重要なリスクについての医療従事者および患者の認知度を調査 Survey により確認
Daniel R. Levinson (Office of Inspector General)	<u>FDA lacks comprehensive data to determine whether REMS improve drug safety</u>	OEI-04-11-00510 Feb. 2013	2008 から 2011 FDA が承認した 199 REMS の有効性について米国保健福祉省の監察長官室がレビュー
Susan Nicholson et al	Pharmaceutical industry perspective on risk evaluation and mitigation strategies: manufacturer take heed	Expert Opin. Drug Saf. 2012; 11(2): 299-314	2011 年 10 月までに承認された REMS をレビュー。REMS 評価の事例として、理解度調査やセンチネル利用による事象発現率がある。
Inge M. Zomerdijk, Fakhredin A. Sayed-Tabatabaei, et al.	Risk minimization activities of centrally authorized Products in the EU. A descriptive study.	Drug Safety 2012; 35 (4): 299-314	1995 Jan~2010 Jan 中央承認された 391 の有効成分で 2005 年 11 月の新規制前後で追加のリスク最小化策がどのように変化したかレビュー
Lenhangmbong Nkeng, Anne-Marine Cloutier, et al.	Impact of regulatory guidances and drug regulation on risk minimization interventions in drug safety. A systematic review.	Drug Safety 2012; 35(7):535-546	2000-2004 と 2005-2009 年までの RMI (Risk Minimization Intervention)の各国の比較 (文献、当局 HP)したレビュー。RMI は US, EU, JP で増加
Donghui Tony Yu, Diane L. Seger, et al.	Impact of implementing alerts about medication black-box warnings in electronic health records.	Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2011; 20(2):192-202	BBW の遵守状況を医療 DB で確認

リスク最小化策の有効性の測定に関する論文(製品)

著者名 Authors	論文名 Title	雑誌名 Journal	備考 Memo
Cheryl Enger et al	The effectiveness of varenicline medication guide for conveying safety information on patients: a REMS assessment survey	Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2013; DOI: 10.1002/pds.3400	Varenicline (Chantix) メディケーションガイドの理解度について患者を対象に調査
Donnie Funch, Heather Norman, et al.	Adherence to recommended dosing and monitoring for mitoxantrone in patients with multiple sclerosis: a healthcare claims database study supplemented with medical records - the RETRO study	Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2010; 19(5):448-456	Mitoxantrone 投与毎の血液・肝・LVEF 検査の遵守状況を診療報酬請求 DB、カルテから確認
Eduardo Carracedo-Martinez, Agustin Pia-Mprandeira, et al.	Impact of a health safety warning and prior authorisation on the use of piroxicam: a time-series study.	Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2012; 21(3):281-284	Piroxicam 注意喚起、処方毎の使用許可による薬剤の使用の変化を医療 DB で確認

Anne Kehely, Cheryl Smith, et al.	Risk minimization method evaluation in Oncology.	Drug Info J 2011; 45(1):77-82	Pemetrexed 前投与薬（葉酸、VB12）による副作用発現の緩和（治験）および前投与実施状況・FU効果（市販後）を社内DBにより確認
Janet Shin, T. Craig Cheetham, et al.	The impact of the iPLEDGE program on isotretinoin fetal exposure in an integrated health care system.	J Am Acad Dermatol 2011; 65(6): 1117-25	Isotretinoin Risk minimization activities of centrally authorized Products in the EU のレファレンス 33
Allen Brinker, Cynthia Kornegay, et al.	Trends in adherence to a revised risk management program designed to decrease or eliminate isotretinoin-exposed pregnancies: evaluation of the accutane SMART program.	Arch Dermatol 2005 May;141 (5): 563-9	Isotretinoin Risk minimization activities of centrally authorized Products in the EU のレファレンス 35
H.J.M.J. Crijns, S.M. Straus, et al.	Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: a systematic review	Br. J Dermatol 2011 Feb; 164 (2): 238-44	Isotretinoin Risk minimization activities of centrally authorized Products in the EU のレファレンス 36
D. Miller, L. Bennett, et al.	A patient follow-up survey programme for alosetron: assessing compliance to and effectiveness of the risk management programme.	Aliment Pharmacol Ther 2006 Sep 1; 24 (5): 869-78	Alosetron Risk minimization activities of centrally authorized Products in the EU のレファレンス 34
Lin Chang, Kenneth Tong, et al.	Ischemic colitis and complications of constipation associated with the use of alosetron under a risk management plan: clinical characteristics, outcomes, and incidences.	Am J Gastroenterol 2010 Apr; 105 (4): 866-75	Alosetron Risk minimization activities of centrally authorized Products in the EU のレファレンス 37
Hollis K. Calingaert, et al.	Tysabri TOUCH prescriber program risk management program RiskMAP	[poster]. Presented at the 26th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management. 2010 Aug 19-22; Brighton	Tysabri Risk minimization activities of centrally authorized Products in the EU のレファレンス 38
Carmen P. Castaneda, Jerome B. Zeldis, et al.	A comprehensive risk minimization programme for preventing fetal exposure to lenalidomide.	Drug Saf 2008; 31 (9): 743-52	Lenalidomide Risk minimization activities of centrally authorized Products in the EU のレファレンス 39
A. Lledo, M. A. Dellva, et al.	Awareness of potential valvulopathy risk with pergolide and changes in clinical practice after label change: a survey among European neurologists.	Eur J Neurol. 2007 Jun;14(6):644-9	Pergolide 専門医に心血管系リスクについて認識および検査実施の状況調査
	Physicians awareness of safety information on the risk of cardiovascular pathology related to pergolide use in Japan.	International Society of Pharmacovigilance; Reims France Oct 6-9, 2009	Pergolide
Nobuhiro Ooba, Takuhiro Yamaguchi and Kiyoshi Kubota	The impact in Japan of regulatory action on prescribing of dopamine receptor agonists: analysis of a claims database between 2005 and 2008.	Drug Saf. 2011 Apr 1;34(4):329-38	Pergolide 処方の変化、検査実施について JMDC データベースを用いて
Maki Noguchi, Chieko Ishiguro, Ayumi Endo, Kazuhiro Matsui, Mie Ikeda. (Japan)	Drug use study of Doxorubicin using Japanese claim data.	Abstracts of the 28th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, 23-26 Aug 2012, Barcelona, Spain	Doxorubicin 心機能検査の実施について医療データベースから調査 http://www.pharmacoepi.org/meetings/28/CPE/ICPE2012_program_pages50-89.pdf

Kimura T, Shiosakai K, Takahashi S, Kobayashi M, Takeda Y, Sakaguchi M.	Quantitative evaluation of compliance with recommendation for sulfonylurea dose co-administered with DPP-4 inhibitors in Japan.	International Conference on Pharmacoepidemiology. Chicago IL. Aug 14-17, 2011.	DPP-4 inhibitor 低血糖（SU 併用時）の問題。SU 処方について調剤レセプトデータから調査
---	---	--	--

